

Пептид HLDF-6-Н проявляет нейропротекторный эффект при развитии депрессии на МРТР модели болезни Паркинсона

Золотарев Ю. А.¹, Долотов О. В.^{1,4}, Марков Д. Д.¹, Шрам С. И.¹, Дадаян А. К.¹, Курко О. Д.¹, Кост Н. В.², Соколов О. Ю.², Зозуля С. А.², Баймеева Н. В.², Кондрахин Е. А.³, Ковалёв Г. И.³

¹ФГБНУ НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, e-mail: zolya@img.ras.ru

²ФГБНУ НЦПЗ РАН, г. Москва, e-mail: nat-kost@yandex.ru

³ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kovalev@academpharm.ru

⁴ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет

Актуальность. Нейродегенеративные заболевания мозга становятся одной из самых значимых проблем современного человека. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из распространенных в пожилом возрасте хронических нейродегенеративных заболеваний, которое часто сопровождается развитием депрессии.

Цель. Выяснение механизмов нейропротекторного и антидепрессантного действия пептида HLDF-6-Н, являющегося биоактивным фрагментом фактора дифференцировки лейкоцитов HLDF, на модели досимптомной стадии БП.

Материалы и методы. В исследовании использована модель досимптомной стадии БП, основанная на введении мышам C57Bl/6 умеренных доз токсина МФТП (группы «Токсин» и «Пептид»), и хроническое интраназальное введение пептида HLDF-6-Н (группа «Пептид»). Двигательная активность в экспериментальных группах оценивалось в тесте Порсолта «Вынужденное плавание» (ВП) и тесте «Вертикальная решетка» (ВР). Уровни стероидов в сыворотке крови определяли с помощью масс спектроскопии. Активность маркеров воспаления: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) определяли кинетическими методами.

Результаты и их обсуждение. Было установлено значительный рост времени иммобилизации в тесте ВП в группе «Токсин» только при третьем проведении теста ВП. Также была обнаружена нормализующая адаптогенная активность пептида HLDF-6-Н, купирующая эту патологию. В последующем после этого тесте ВР для группы «Токсин», по сравнению с «Контроль», наблюдалось увеличение на 40 % пути, пройденном на вертикальной решетке.

Приводятся данные изменения в гиппокампе уровня BDNF, являющегося ключевым нейротрофическим фактором в патогенезе нейродегенерации и депрессии. Для четырех отделов мозга (стриатум, гипоталамус, гипофиз, кора) получены данные анализа мРНК нейротрофических факторов (BDNF и NGF) и ключевых цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, гамма-интерферона, фактора некроза опухоли α и трансформирующего фактора роста $\beta 1$). В сыворотке крови с помощью MS-анализа было определено изменение уровней 10 стероидов, включая тестостерон, эстрадиол, прогестерон и кортикостерон. Под действием HLDF-6-Н происходит нормализация уровня эстрадиола и увеличение уровня глюкокортикоидного гормона кортикостерона на 66 % по сравнению с контролем. Установлено влияние нейропротекторного пептида HLDF-6-Н на изменения в системе поли(АДФ-рибозил)ирования белков в коре головного мозга.

Установлено, что реализуемая на МРТР модели БП депрессия сопровождается значительным снижением протеазно-ингибиторного индекса, определяемого соотношением ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ. На рассмотренной МРТР модели БП установлено, что противовоспалительное действие HLDF-6-Н связано со снижением активности ЛЭ.

Выводы. Установлено, что в результате одновременного действия токсина МРТР и стрессирующего влияния теста ВП наблюдается развитие патологии в виде депрессивно-подобного синдрома, который блокируется пептидом HLDF-6-Н. Хроническое применение HLDF-6-Н приводит к нормализации многих измененных уровней нейротрофических факторов и цитокинов в отделах мозга. HLDF-6-Н влияет на изменение уровней стероидов и снижает воспалительные реакции. Таким образом, было установлено антидепрессанто-подобное, нейропротекторное и противовоспалительное действие HLDF-6-Н на экспериментальной модели досимптомной стадии болезни Паркинсона.